

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 1 月 25 日 (25.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/05381 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/70, 9/06,  
47/32, 47/18, 45/08, A61P 29/00, 21/02

(TAKADA, Yasunori) [JP/JP]. 田中幸司 (TANAKA, Koji) [JP/JP]. 池浦康弘 (IKEURA, Yasuhiro) [JP/JP];  
〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地 久光製  
薬株式会社内 Saga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04609

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 11 日 (11.07.2000)

(74) 代理人: 佐伯憲生 (SAEKI, Norio); 〒103-0027 東京都  
中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, JP, KR, US, VN.

(30) 優先権データ:  
特願平11/201340 1999 年 7 月 15 日 (15.07.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製  
薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.,  
INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大宮町408  
番地 Saga (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田 恭憲

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 経皮吸収製剤

(57) Abstract: Percutaneously absorbable preparations (preferably nonaqueous ones, particularly matrix-type patches or ointments), containing salt-form acidic drugs and characterized by being improved in the percutaneous absorbability of the drugs by the incorporation of an addition salt of a basic substance therewith and by being lowly irritant to the skin; and a percutaneous absorption accelerator for salt-form acidic drugs, containing an addition salt of a basic substance.

(57) 要約:

本発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収製剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤に関する。本発明の経皮吸収製剤としては、非水系のものが好ましく、例えばマトリックス型貼付剤や軟膏剤であるものが好ましい。

また、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進剤に関する。

WO 01/05381 A1

## 明 細 書

## 経皮吸収製剤

技術分野

この発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた、経皮吸収製剤に関するものである。また、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進用組成物に関する。

背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈投与等の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら、経口投与の場合、薬物の吸収後肝臓において一次代謝を受けやすいことや、投与後一時的に必要以上の高濃度の血中薬物濃度が認められる等の欠点があった。又、経口投与においては胃腸肝障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。

従って、近年ではこのような経口投与の欠点を解消することを目的として、安全かつ持続的に薬物を吸収させることが期待できるものとして、経皮投与による方法が注目されている。既に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、異物の体内への進入を防ぐバリアー機能を持っている皮膚は塩形態を有する酸性薬物に対してより強力なバリアー機能を発揮するため、薬物の透過性が低く、十分な薬効が期待できない。そのため、経皮吸収性を高める様々な検討がなされている。

例えば、特公平 7-47535 号公報には、酸性薬物よりも強酸性の有機酸を加え薬物をフリー体とする事で、経皮吸収性を高める提案がなされている。しかしながら、薬物をフリー体にする事で、薬物の安定性が低下したり、加えた有機酸による皮膚の刺激や基剤物性の低下等の問題が存在する。

又、経皮吸収促進剤を配合することで薬物の経皮吸収性を高める工夫もなされ

ている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤として、ジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等（米国特許第3,472,931号公報）、脂肪酸エステルと吸収促進剤を併用した技術（特開平2-102656号公報）等が提案されている。しかしながら、これら従来技術の吸収促進剤及び吸収促進組成物は、皮膚に対する刺激が高く、安全性において未だ十分であるとは言い難いのが現状である。

### 発明の開示

本発明は、上記従来技術の課題を解決するためになされたものであって、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収製剤を提供することを目的とする。とりわけ、塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低いマトリックス型経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

本発明は、前述した課題を解決すべく、鋭意研究した結果、塩形態を有する酸性薬物を含む非水系基剤中に塩基性物質の付加塩化合物を配合する、特に、粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及びアンモニウム化合物の塩類を配合することで、塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性が著しく向上する事を見いだし、酸性薬物が有する塩と塩基性物質の付加塩化合物が有する塩基が基剤中でイオン交換するなどにより、皮膚への分配係数の増加により、酸性薬物の経皮吸収性が著しく向上する事を見いだし、本発明を完成するに至った。

したがって、本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収製剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤を提供するものである。

本発明は、基剤中に塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収製剤を提供するものである。

また、本発明は、抗炎症剤又は筋弛緩剤などの塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤を提供するものである。

さらに、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する

酸性薬物の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進用組成物に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明について詳しく説明する。

本発明の塩形態を有する酸性薬物としては、医薬品として許容されるものであれば特に限定されるものではない。尚、酸性薬物における塩形態の塩としてはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムなどの金属類、トロメタミンなどのアミン類などであり。具体的な薬物としては、例えば、催眠鎮静・抗不安剤

(アモバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、トリクロホスナトリウムクロラゼブ酸二カリウム等)、抗炎症剤(サリチル酸ナトリウム、スルピリン、アンフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、トルメチンナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、ケトロラクトロメタミン、ケトプロフェンナトリウム、イブプロフェンナトリウム、フェルピナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、インドメタシンナトリウム、ゾメラクナトリウム、フルフェナム酸アルミニウム、フェノプロフェンカルシウム、ブロムフェナクナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、プラスチック硫酸ナトリウム等)、筋弛緩剤(ダントロレンナトリウム、ミバクリウムナトリウム等)、強心剤(ブクラデシンナトリウム等)、利尿剤(テオプロミンナトリウム、カレノン酸カリウム等)、循環器官用剤(オザグレルナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ニスバスタチンカルシウム等)、アレルギー用剤(クロモグリク酸ナトリウム、ベシロラストカリウム等)、卵胞・黄体ホルモン剤(エストロン硫酸ナトリウム、エクイリン硫酸ナトリウム等)、皮膚疾患用剤(シクロピロクスオラミン等)、血液凝固阻止剤(ワルファリンカリウム等)、糖尿病用剤(グリミジンナトリウム等)が挙げられる。これらの中では、抗炎症剤、筋弛緩剤、強心剤、循環器官用剤、アレルギー用剤が好ましい。

尚、これらの塩形態を有する酸性薬物は単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。このような塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収製剤への配合量は、薬理効果を発揮する量であれば特に制限はないが、一般的には0.1～40質量%、0.5～30質量%の範囲が好ましい。また、本発明の経皮吸収製剤の酸性薬物が抗炎症剤以外の薬物の場合には、0.1～20質量%、好ましくは0.5～15質量%の範囲であってもよい。

本発明における塩基性物質の付加塩化合物とは、塩基性物質に他の物質が付加して塩を形成した化合物であり、塩基性物質としてはルイス塩基が好ましい。ルイス塩基の電子過剰の部分に、ルイス酸などの電子不足系を有する物質又は有機ハロゲン化物などの電子不足系を形成し得る物質が付加してカチオン部分とアニオン部分とからなる塩を形成したものが好ましい。形成された付加塩のアニオン部分としては、カルボン酸塩やスルホン酸塩などの有機性のものであってもよいし、ハロゲンイオンやリン酸塩、炭酸塩、硫酸塩などの無機性のものであってもよく、製薬上許容されるものであれば特に限定されるものではない。また、本発明の塩基性物質の付加塩化合物は水溶性のものに限定されることはないが、水溶性のものが好ましい。

本発明の好ましい塩基性物質の付加塩化合物としては、具体的にはアンモニウム化合物の塩類（アンモニア又はアミン類の酸付加塩）が挙げられる。アンモニウム化合物の塩類としては、ハロゲン化アンモニウムなどの無機性のものであっても、第1級、第2級、第3級、又は第4級のアンモニウム塩のような有機性のものであってもよい。好ましいアンモニウム化合物の塩類としては、例えば、アンモニア、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、テトラメチルアンモニウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンの水溶性塩、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、アルカノールアミンの水溶性塩、第4級アンモニウムの水溶性塩、ピリジニウム基を有する水溶性塩、ピロリジニウム基を有する水溶性塩が挙げられる。さらに、具体的には、塩化アンモニウム、ジメチルアミン塩酸塩、ジエチルアミン塩酸塩、2-エチルヘキシルアミン塩酸塩、n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム、テトラメチルアンモニウムクロリド、n-ヘキサデシルピ

リジニウムクロリド、塩酸トリエタノールアミン、塩化ベンゼトニウム、臭化ドミフェン、ノニルアミン塩酸塩、コリン塩酸塩、コリンリン酸塩、塩化セチルピリジニウム、塩化メチルロザニリン、塩酸アルギニン、塩酸リジン、カルバコール、硫酸オキシキノリンなどが好ましい。

尚、これらの塩基性物質の付加塩化合物は単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。このような塩基性物質の付加塩化合物の経皮吸収製剤への配合量は、酸性薬物とイオン対等を形成させるに十分な量であれば特に制限はないが、一般的には塩形態を有する酸性薬物に対して0.5倍モルないし10倍モルの範囲、0.5倍モルないし7倍モルの範囲が好ましい。この範囲内で配合することにより酸性薬物の高い経皮吸収性が得られる。尚、配合量が0.5倍モル以下になると酸性薬物の経皮吸収性が十分でなく、十分な薬効が得られない。又、10倍モルを越えると酸性薬物の十分な経皮吸収性は得られるものの、塩基性物質の付加塩化合物の基剤中への溶解性が悪くなり、製剤物性の低下が起こり好ましくない。また、酸性薬物が、抗炎症剤の場合には7倍モルまでの配合が好ましい。

本発明の塩基性物質の付加塩化合物の作用機構については、詳細は不明であるが、塩基性物質の付加塩化合物のカチオン部分が酸性薬物のカチオン部分の一部又は全部とイオン交換又は複合イオン性物質を形成し、この結果として形成されたイオン交換体又は複合イオン性物質が経皮吸収性を改善するものと考えられる。本発明の経皮吸収製剤としては、クリーム剤、シップ剤、ローション剤、軟膏剤、マトリックス型貼付剤などの経皮吸収用の剤型であれば特に制限はないが、非水系のものが好ましい。特に非水系の軟膏剤、マトリックス型貼付剤などが好ましい。本発明の経皮吸収製剤としては、特に、有効成分として抗炎症剤を用いたマトリックス型貼付剤が好ましい態様のひとつとして挙げられる。

したがって、本発明のより具体的な好ましい態様としては、本発明は、塩形態を有する抗炎症剤を含有するマトリックス型経皮吸収製剤において、これにアンモニウム化合物の塩類を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善されたマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。即ち、本発明は、粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及びアンモニウム化合物の塩類を含有したマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。本発明の粘着基剤層は、スチレンー

イソプレンスチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤のなかより1種又は2種以上組み合わせて構成されることが好ましく、抗炎症剤は酸性薬物であることが好ましい。

また、本発明は、塩形態を有する抗炎症剤を含有する経皮吸収性が改善されたマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。さらに、本発明は、アンモニウム化合物の塩類を含有してなる塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進用組成物に関する。

本発明の経皮吸収製剤は、通常の方法により前記した剤型に製剤化することができる。目的とする剤型に応じて適宜基剤成分を選択することができる。

例えば、軟膏剤としては、その基剤成分として種々の軟膏基剤成分を使用することができるが、白色ワセリン、ワックス、高級アルコール、炭化水素類、高級脂肪酸塩、界面活性剤などの成分を例示することができ、これらを2種類以上併用して用いることができる。

また、本願のマトリックス型経皮吸収製剤も通常の方法により製剤化することができる。例えば、粘着基剤中に必要な成分を混合、配合した後、離型紙上のこれを塗膏し、これを乾燥させた後、支持体に張り合わせることににより、目的のマトリックス型経皮吸収製剤を製造することができる。

ここでワックスとしては、例えば、植物性ワックス、動物性ワックス又は鉱物性ワックスのいずれでもよいが、特に、鉱物性のワックスが好ましい。前記植物性ワックスとしては、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等が、動物性ワックスとしては、鯨ロウ、ミツロウ、セラック、ラノリン等が、鉱物性ワックスとしては、マイクロクリスタリンワックス、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン等が挙げられ、これらの中でもマイクロクリスタリンワックスが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1～14質量%、好ましくは4～10質量%である。尚、これらの配合量が1質量%未満になると軟膏の稠度が保ちにくい。又、配合量が14質量%を越えると軟膏が硬くなり、パサツキが増すので好ましくない。

高級アルコールとしては、例えば、炭素数が10以上の液状又は固形状のものが好ましく、例えば、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、アリルアルコール、

2-オクチルデカノール、コレステロール、フィトステロール、2-ヘキシルデカノール、ベヘニルアルコール、ラウリルアルコール等が挙げられ、これらの中でもステアリルアルコール、オレイルアルコール、2-オクチルデカノール、ベヘニルアルコールが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1~40質量%、好ましくは5~30質量%である。尚、これらの配合量が1質量%未満になると長時間滑らかさを保つことが困難となる。又、40質量%を越えると軟膏の稠度が保ちにくくなるので好ましくない。

炭化水素類としては、例えば、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、軽質流動イソパラフィン、スクワレン、スクワラン、プリスタン等が挙げられ、これらの中でも流動パラフィン、スクワランが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1~30質量%、好ましくは3~25質量%である。これらの配合量が1質量%未満になると長時間滑らかさを保つことが困難となる。又、30質量%を越えるとべとつきが著しく増し好ましくない。

高級脂肪酸塩としては、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ジステアリン酸アルミニウム、トリステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛等が挙げられ、これらの中でもモノステアリン酸アルミニウム、ジステアリン酸アルミニウム、トリステアリン酸アルミニウムが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の0.1質量%~3質量%、好ましくは0.5~2質量%である。尚、これらの配合量が0.1質量%未満になると軟膏の稠度が保ちにくい。又、配合量が3質量%以上になるとべとつきが著しく増し好ましくない。

界面活性剤としては、イオン性または非イオン性界面活性剤のいずれでもよいが、皮膚安全性の観点から非イオン性界面活性剤が好ましい。これらの界面活性剤の例としては、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンセスキオレエート等）、グリセリン脂肪酸エステル（例えばグリセリルモノステアレート、グリセリルモノミリステート等）、ポリグリセリン脂肪酸エステル（例えばジグリセリルモノオレエート、ジグリセリルモノイソステアレート、デカグリセリルペンタステアレート、テトラグリセリルモノステアレート等）、ポリエチレングリコール脂肪酸エ



ステル（例えばポリオキシエチレングリコール（２）モノステアレート、ポリオキシエチレングリコール（２）モノオレエート等）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル（例えばポリオキシエチレン（２）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（５）ノニルフェニルエーテル等）等が挙げられる。これらの中でもHLBが１０以下のポリオキシエチレン（２）ノニルフェニルエーテル、デカグリセリルペンタステアレート、ジグリセリルモノオレエート、ジグリセリルモノイソステアレート、ソルビタンモノイソステアレートが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の１～１０質量％、好ましくは１～５質量％である。尚、これらの配合量が１質量％未満になると長時間における安定性が損なわれる。又、１０質量％以上になるとべとつきが著しくしますので好ましくない。

本発明の経皮吸収製剤におけるマトリックス型貼付剤の基剤としては、例えば、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエーンースチレンブロック共重合体、スチレンーイソブレンゴム、スチレンーブタジエンゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエンゴム、シリコーンゴム、アクリル系ポリマー（２－エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも２種類の共重合体）、天然ゴム、ポリウレタン系ゴム等が挙げられる。尚、これらの基剤は２種類以上を併用してもよい。その中でもスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤の中より１種または２種以上配合することが好ましい。

より具体的には、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112又はTR-1117（商品名、シェル化学（株））、クインタック3530、3570C又は3421（商品名、日本ゼオン（株））、JSR SIS-5000又は5002（日本合成ゴム（株））、ソルブレン428（商品名、フィリップペトロリアム（株））等より１種又は２種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の１０～４０質量％、好ましくは１５～３５質量％であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合

量が10質量%未満になると凝集力や保型性等が低下し好ましくない。又、配合量が40質量%を越えると基剤の凝集力が増加し粘着力の低下、膏体の不均一化を招き好ましくない。

ポリイソブチレンとしては、オパノールB-3、B-10、B-15、B-50、B-100、B-200（商品名、BASF）、ビスタネックスLM-MS、LM-MH、MML-80、LLM-100、LLM-120、LLM-140（商品名、エクソン化学（株））、テトラックス3T、4T、5T、6T（商品名、日本石油化学（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の6～40質量%、好ましくは6.5～30質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が6質量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が増加し好ましくない。又、40質量%を越えると保型性等を低下させ、ベタツキ等が増加し好ましくない。

アクリル系粘着剤としては、ブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、グリシジルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも2種類の共重合体よりなり、具体的には、DURO-TAK 87-2097、87-2194、87-2196、87-2287、87-2516、87-2852（商品名、ナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・コーポレーション）、ニッセツKP-77、AS-370（商品名、日本カーバイド工業（株））等である。その配合量はマトリックス型経皮吸収剤の5～99質量%、好ましくは10～90質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が5質量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が増加し好ましくない。

又、マトリックス型貼付剤には必要に応じて粘着付与剤、可塑剤等を配合することができる。

粘着付与剤としては、例えば、ロジンエステル、水添ロジンエステル、マレイン化ロジン、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペンフェノールなどを用いることができ、具体的にはエステルガムA、AA-G、H又はHP（商品名、荒川化学工業（株））、ハリエスターL、S又はP（商品名、荒川化学工業（株））、パインクリスタルKE-100（商品名、荒川化学工業（株））、KE-311（商品名、荒川化学工業（株））、ハーコリンD（商品名、理化ハーキュレス

（株））、フォーラル85又は105（商品名、理化ハーキュレス（株））、ステベライトエステル7又は10（商品名、理化ハーキュレス（株））、ペンタリン4820又は4740（商品名、理化ハーキュレス（株））、アルコンP-85又はP-100（商品名、荒川化学工業（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の5～60質量%、好ましくは10～50質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が5質量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ好ましくない。又、60質量%を越えると薬物の経皮吸収性、保型性等を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ、ベタツキ等が増加し好ましくない。

可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソブレンゴム等）等より1種又は2種以上配合することができ、その中でも特に流動パラフィン、液状ポリブテンが好ましい。その配合量は貼付剤全体の7～70質量%、好ましくは10～60質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が7質量%未満になると粘着力や薬物の経皮吸収性、薬物の分散性を低下させ好ましくない。又、配合量が70質量%を越えると凝集力、保型性を低下させ、剥離時の痛み、ベタツキ等を増加させ好ましく

ない。

本発明のマトリックス型経皮吸収製剤には、必要に応じて、さらに、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ノルジヒドログアヤレチン酸、トコフェロール、酢酸トコフェロール等）、紫外線吸収剤（例えばパラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エステル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、サリチル酸エステル、アントラニル酸メチル、ウンベリフェロン、エスクリン、ケイヒ酸ベンジル、シノキサート、グアイアズレン、ウロカニン酸、2-（2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル）ベンゾトリアゾール、4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン、ジオキシベンゾン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、スリンベンゾン、ベンゾレルシノール、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート等）、抗菌剤（例えばパラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、安息香酸塩、ソルビン酸、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、4-イソプロピル-3-メチルフェノール、2-イソプロピル-5-メチルフェノール、ヒノキチオール、クレゾール、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3, 4, 4'-トリクロロカルバニド、クロロブタノール等）、充填剤（例えば水酸化アルミニウム、含水ケイ酸アルミニウム、カオリン、酸化チタン、タルク、酸化亜鉛、含水シリカ、炭酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、無水ケイ酸、ベントナイト、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛等）、抗ヒスタミン剤（例えば塩化イソベンチル、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イプロヘプチン、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ジメチンデン、メキタジン等）、清涼剤、香料等を配合することができる。

## 実施例

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、種々の変更が可能である。尚、実施例及び比較例において、部とあるのは質量部を示す。

#### 実施例 1

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	30.0部
流動パラフィン	42.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-85)	20.0部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ジエチルアミン塩酸塩	3.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 2

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル	50.0部
アクリル酸メトキシエチルエステル	27.0部
酢酸ビニル	14.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ジメチルアミン塩酸塩	3.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た。得られた共重合体溶液にアンフェナクナトリウム及びジメチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1111)	25.0部
流動パラフィン	42.0部
ロジン系樹脂 (商品名 フォーラル 85)	15.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノール B-100)	10.0部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ノニルアミン塩酸塩	3.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 4

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	20.0部
流動パラフィン	41.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス MML-140)	15.0部
ジクロフェナクナトリウム	3.0部
塩化アンモニウム	1.0部

これらの全ての成分を熱熔融させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 5

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル	50.0 部
アクリル酸メトキシエチルエステル	30.0 部
酢酸ビニル	14.7 部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3 部
ジクロフェナクナトリウム	3.0 部
ノニルアミン塩酸塩	2.0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて 65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にジクロフェナクナトリウム及びノニルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1117)	35.0 部
流動パラフィン	45.5 部
ロジン系樹脂 (商品名 バインクリスタルKE-100)	15.0 部
ジクロフェナクナトリウム	3.0 部
ジエチルアミン塩酸塩	1.5 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 クインタック3530)	30.0 部
---	--------

流動パラフィン	39.0部
ロジン系樹脂	20.0部
(商品名 エステルガムH)	
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド	6.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	15.0部
(商品名 カリフレックスTR-1112)	
流動パラフィン	33.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂	25.0部
(商品名 アルコンP-100)	
ポリイソブチレン	20.0部
(商品名 オパノールB-100)	
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
塩化アンモニウム	2.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 9

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル	43.0部
アクリル酸メトキシエチルエステル	35.0部
酢酸ビニル	9.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
塩化ベンザルコニウム	7.0部



アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて 65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にロキシプロフェンナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 10

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	20.0部
-------------------------	-------

(商品名 JSR SIS-5002)

流動パラフィン	47.0部
---------	-------

ロジン系樹脂	10.0部
--------	-------

(商品名 ステベライトエステル7)

ポリイソブチレン	20.0部
----------	-------

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ケトロラクトロメタミン	2.0部
-------------	------

ジメチルアミン塩酸塩	1.0部
------------	------

これらの全ての成分を熱溶解させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 11

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	15.0部
-------------------------	-------

(商品名 クインタック3421)

流動パラフィン	40.0部
---------	-------

ロジン系樹脂	10.0部
--------	-------

(商品名 KE-311)

ポリイソブチレン	30.0部
----------	-------

(商品名 オパノールB-50)

ケトロラクトロメタミン 2. 0 部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 3. 0 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu\text{m}$ になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 2

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 55. 0 部

アクリル酸メトキシエチルエステル 26. 0 部

酢酸ビニル 14. 7 部

アゾビスイソブチロニトリル 0. 3 部

ケトロラクトロメタミン 2. 0 部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 2. 0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にケトロラクトロメタミン及び2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu\text{m}$ になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 25. 0 部

(商品名 カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 43. 0 部

ロジン系樹脂 7. 0 部

(商品名 KE-311)

ポリイソブチレン 13. 0 部

(商品名 テトラックス5T)

ブクラデシンナトリウム 7.0 部  
 n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド 5.0 部  
 これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 14

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 50.0 部  
 アクリル酸メトキシエチルエステル 23.0 部  
 酢酸ビニル 14.7 部  
 アゾビスイソブチロニトリル 0.3 部  
 ブクラデシンナトリウム 7.0 部  
 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 5.0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にブクラデシンナトリウム及び2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 15

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 20.0 部  
 (商品名 クインタック 3570C)  
 流動パラフィン 42.5 部  
 ロジン系樹脂 20.0 部  
 (商品名 ペンタリン 4820)  
 ポリイソブチレン 15.0 部  
 (商品名 ビスタネックス LM-MS)

オザグレルナトリウム	2. 0 部
テトラメチルアンモニウムクロリド	0. 5 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 16

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル	55. 0 部
アクリル酸メトキシエチルエステル	30. 0 部
酢酸ビニル	11. 7 部
アゾビスイソブチロニトリル	0. 3 部
オザグレルナトリウム	2. 0 部
ジエチルアミン塩酸塩	1. 0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて 65℃ に昇温して重合を開始させ、120 部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して 10 時間反応を続け、さらに 80℃ で 2 時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にオザグレルナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 17

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	30. 0 部
流動パラフィン	40. 0 部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-100)	15. 0 部
ポリイソブチレン (商品名 オパノール B-100)	10. 0 部

クロモグリク酸ナトリウム	4. 0 部
--------------	--------

塩化アンモニウム	1. 0 部
----------	--------

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 18

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル	52. 0 部
---------------------	---------

アクリル酸 メトキシエチルエステル	27. 0 部
-------------------	---------

酢酸ビニル	14. 7 部
-------	---------

アソビスイソブチロニトリル	0. 3 部
---------------	--------

クロモグリク酸ナトリウム	4. 0 部
--------------	--------

ジメチルアミン塩酸塩	2. 0 部
------------	--------

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸 メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アソビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にクロモグリク酸ナトリウム及びジメチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 19

ジグリセリルモノステアレート	5. 0 部
----------------	--------

ベヘニルアルコール	5. 0 部
-----------	--------

モノステアリン酸アルミニウム	1. 0 部
----------------	--------

流動パラフィン	8. 0 部
---------	--------

スクワラン	4. 0 部
-------	--------

白色ワセリン	73. 0 部
--------	---------

ジクロフェナクナトリウム	3. 0 部
--------------	--------

塩化アンモニウム

1. 0 部

これらすべての成分を 90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

#### 実施例 2 0

ジグリセリルモノステアレート

5. 0 部

ベヘニルアルコール

5. 0 部

モノステアリン酸アルミニウム

1. 0 部

流動パラフィン

8. 0 部

スクワラン

4. 0 部

白色ワセリン

70. 0 部

ロキソプロフェンナトリウム

5. 0 部

塩化アンモニウム

2. 0 部

これらすべての成分を 90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

#### 実施例 2 1

ジグリセリルモノステアレート

5. 0 部

ベヘニルアルコール

5. 0 部

モノステアリン酸アルミニウム

1. 0 部

流動パラフィン

8. 0 部

スクワラン

4. 0 部

白色ワセリン

72. 0 部

ケトラクトロメタミン

2. 0 部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド

3. 0 部

これらすべての成分を 90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

#### 実施例 2 2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 ソルブレン 428)	30.0 部
流動パラフィン	44.0 部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-85)	20.0 部
ダントロレンナトリウム	1.0 部
臭化ドミフェン	5.0 部

これらの全ての成分を熱溶解させ、剥離紙上に厚みが  $100\mu\text{m}$  になるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 23

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル	55.0 部
アクリル酸メトキシエチルエステル	30.0 部
酢酸ビニル	10.7 部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3 部
ダントロレンナトリウム	1.0 部
n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド	3.0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて  $65^{\circ}\text{C}$  に昇温して重合を開始させ、120 部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して 10 時間反応を続け、さらに  $80^{\circ}\text{C}$  で 2 時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にダントロレンナトリウム及び n-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが  $100\mu\text{m}$  になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 24

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1117)	20.0 部
--	--------

流動パラフィン	48.4部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックスLM-MH)	10.0部
ダントロレンナトリウム	1.0部
塩化ベンザルコニウム	0.6部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 25

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1117)	20.0部
流動パラフィン	47.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックスLM-MH)	10.0部
ダントロレンナトリウム	1.0部
塩化ベンザルコニウム	2.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 26

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1117)	20.0部
流動パラフィン	44.0部



脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 5.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 27

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 39.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 10.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例 1

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例1と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 2

塩基性物質の付加塩化合物であるジメチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3

塩基性物質の付加塩化合物であるノニルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 4

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 5

塩基性物質の付加塩化合物であるノニルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 6 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 7

塩基性物質の付加塩化合物である n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 7 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 8

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 8 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 9

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 9 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 0

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 0 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 1

塩基性物質の付加塩化合物である *n*-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 1 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 2

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 3

塩基性物質の付加塩化合物である *n*-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 4

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 5

塩基性物質の付加塩化合物であるテトラメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 16 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 17

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 17 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 18

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 18 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 19

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 19 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

#### 比較例 20

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 20 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

#### 比較例 21

塩基性物質の付加塩化合物である n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 21 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

#### 比較例 22

塩基性物質の付加塩化合物である臭化ドミフェンを配合しない以外は、実施例 22 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 23

塩基性物質の付加塩化合物であるn-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを配合しない以外は、実施例23と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例24

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例24と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例25

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	20.0部
-------------------------	-------

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン	48.8部
---------	-------

脂環族飽和炭化水素樹脂	20.0部
-------------	-------

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン	10.0部
----------	-------

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム	1.0部
-------------	------

塩化ベンザルコニウム	0.2部
------------	------

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例26

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	20.0部
-------------------------	-------

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン	36.0部
---------	-------

脂環族飽和炭化水素樹脂	20.0部
-------------	-------

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン	10.0部
----------	-------

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1. 0 部

塩化ベンザルコニウム 13. 0 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 試験例1 (in vitro 皮膚透過試験)

ヘアレスマウス(8週令、雌)の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター層となるように、37℃の水をレセプター層の外周部循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例及び比較例の経皮吸収製剤を貼付又は塗布し、レセプター層にpH7.4のリン酸緩衝液を用い、1ml/時間の速さで1時間ごとに24時間までサンプリングを行った。各時間ごとに得られた溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間あたりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。

$$\text{皮膚透過速度} (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = \left[ \text{サンプル濃度} (\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{流量} (\text{ml}) \right] / \text{製剤の適用面積} (\text{cm}^2)$$

結果を下記表1に示す。

(以下、余白)

表 1

	皮膚透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
実施例 1	6.82
比較例 1	0.85
実施例 2	3.22
比較例 2	0.36
実施例 3	7.32
比較例 3	1.11
実施例 4	9.51
比較例 4	1.34
実施例 5	5.52
比較例 5	0.88
実施例 6	7.56
比較例 6	0.66
実施例 7	8.33
比較例 7	1.36
実施例 8	15.68
比較例 8	1.58
実施例 9	4.62
比較例 9	0.31
実施例 10	8.69
比較例 10	0.31
実施例 11	9.97
比較例 11	0.46
実施例 12	2.52
比較例 12	0.15
実施例 13	2.06
比較例 13	0.08
実施例 14	1.56
比較例 14	0.06
実施例 15	2.33
比較例 15	0.16
実施例 16	1.57
比較例 16	0.09
実施例 17	3.22
比較例 17	0.25
実施例 18	1.88
比較例 18	0.19
実施例 19	6.24
比較例 19	1.30
実施例 20	10.30
比較例 20	2.20
実施例 21	5.83
比較例 21	1.05
実施例 22	0.82
比較例 22	0.06
実施例 23	0.41
比較例 23	0.02
実施例 24	0.40
実施例 25	0.61
実施例 26	0.88
実施例 27	1.02
比較例 24	0.05
比較例 25	0.10
比較例 26	1.01

この試験結果から、本発明の塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収製剤は、これを含めないものに比べて経皮吸収が顕著に増大することがわかる。また、塩基性物質の付加塩化合物を配合することにより経皮吸収が改善されるのであるが、その配合量は極端に少なすぎても多すぎても好ましくないことがわかる（比較例 25 及び 26 参照）。

#### 実施例 28

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1107)	30.0 部
流動パラフィン	42.0 部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-85)	20.0 部
ジクロフェナクナトリウム	5.0 部
ジエチルアミン塩酸塩	3.0 部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu\text{m}$  になるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 29

アクリル系粘着剤 (商品名 DURO-TAK 87-2194)	76.0 部
ジクロフェナクナトリウム	20.0 部
ジエチルアミン塩酸塩	4.0 部

アクリル系粘着剤溶液にジクロフェナクナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが 50  $\mu\text{m}$  になるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 30



スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	25.0部
流動パラフィン	32.0部
ロジン系樹脂 (商品名 フォーラル85)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-100)	15.0部
ジクロフェナクナトリウム	5.0部
塩化アンモニウム	3.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例31

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	30.0部
アクリル系粘着剤 (商品名 DURO-TAK 87-2516)	57.0部
ジクロフェナクナトリウム	10.0部
塩化アンモニウム	3.0部

アクリル系粘着剤溶液にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ジクロフェナクナトリウム及び塩化アンモニウムを溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例32

ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックスLM-MS)	30.0部
アクリル系粘着剤	56.0部

(商品名 DURO-TAK 87-2516)

ジクロフェナクナトリウム 10.0部

ジエチルアミン塩酸塩 4.0部

アクリル系粘着剤溶液にジクロフェナクナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させた、ポリイソブチレンをトルエンに溶かした溶液を加え均一に攪拌した後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 3 3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 35.0部

(商品名 カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 44.0部

ロジン系樹脂 15.0部

(商品名 KE-311)

ケトラクトロメタミン 2.0部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 4.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 3 4

アクリル系粘着剤 55.0部

(商品名 ニッセツKP-77)

ケトラクトロメタミン 25.0部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 20.0部

アクリル系粘着剤溶液にケトラクトロメタミン及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3 5

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	10.0部
流動パラフィン	39.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-100)	20.0部
ケトラクトロメタミン	5.0部
塩化ベンザルコニウム	6.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3 6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	35.0部
アクリル系粘着剤 (商品名 ニッセツAS-370)	47.0部
ケトラクトロメタミン	10.0部
塩化アンモニウム	8.0部

アクリル系粘着剤溶液にスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、ケトラクトロメタミン及び塩化アンモニウムを溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3 7

ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-100)	20.0部
------------------------------	-------

アクリル系粘着剤	56.0部
(商品名 D U R O - T A K 87-2196)	
ケトロラクトロメタミン	20.0部
ジエチルアミン塩酸塩	4.0部

アクリル系粘着剤溶液にケトロラクトロメタミン及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させた、ポリイソブチレンをトルエンに溶かした溶液を加え均一に攪拌した後、離型紙上に乾燥後の厚みが50  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例38

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	35.0部
(商品名 カリフレックスTR-1107)	
流動パラフィン	44.0部
ロジン系樹脂	15.0部
(商品名 KE-311)	
ロキソプロフェンナトリウム	2.0部
n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド	4.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例39

アクリル系粘着剤	55.0部
(商品名 ニッセツKP-77)	
ロキソプロフェンナトリウム	25.0部
2-エチルヘキシルアミン塩酸塩	20.0部

アクリル系粘着剤溶液にロキソプロフェンナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが50  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得

た。

#### 実施例 4 0

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	10.0部
流動パラフィン	10.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	50.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-100)	19.0部
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
塩化ベンザルコニウム	6.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 4 1

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	35.0部
アクリル系粘着剤 (商品名 ニッセツAS-370)	47.0部
ロキソプロフェンナトリウム	10.0部
塩化アンモニウム	8.0部

アクリル系粘着剤溶液にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ロキソプロフェンナトリウム及び塩化アンモニウムを溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 4 2

ポリイソブチレン	20.0部
(商品名 オパノールB-100)	
アクリル系粘着剤	56.0部
(商品名 DURO-TAK 87-2196)	
ロキソプロフェンナトリウム	20.0部
ジエチルアミン塩酸塩	4.0部

アクリル系粘着剤溶液にロキソプロフェンナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させた、ポリイソブチレンをトルエンに溶かした溶液を加え均一に攪拌した後、離型紙上に乾燥後の厚みが50  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例 27

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 28 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 28

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 29 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 29

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 30 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 30

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 31 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 31

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、

実施例 3 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 2

塩基性物質の付加塩化合物である  $n$  - ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 3 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 3

塩基性物質の付加塩化合物である 2 - エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 4

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 3 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 5

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 3 6 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 7 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 7

塩基性物質の付加塩化合物である  $n$  - ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 3 8 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 8

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 39 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 39

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 40 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 40

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 41 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 41

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 42 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 試験例 2 (in vitro 皮膚透過試験)

ヘアレスマウス (8 週令、雌) の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター層となるように、37℃の水をレセプター層の外周部循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例及び比較例の経皮吸収製剤を貼付又は塗布し、レセプター層に pH 7.4 のリン酸緩衝液を用い、1 ml / 時間の速さで 1 時間ごとに 24 時間までサンプリングを行った。各時間ごとに得られた溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間あたりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。

$$\text{皮膚透過速度} (\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}) = [\text{サンプル濃度} (\mu\text{g} / \text{ml}) \times \text{流量} (\text{ml})] / \text{製剤の適用面積} (\text{cm}^2)$$

結果を下記表 2 に示す。



表 2

	皮膚透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
実施例 2 8 比較例 2 7	8. 5 6 0. 8 5
実施例 2 9 比較例 2 8	9. 1 2 0. 3 6
実施例 3 0 比較例 2 9	1 1. 0 8 1. 1 1
実施例 3 1 比較例 3 0	9. 5 1 1. 3 4
実施例 3 2 比較例 3 1	5. 5 2 0. 8 8
実施例 3 3 比較例 3 2	7. 5 6 0. 6 6
実施例 3 4 比較例 3 3	8. 3 3 1. 3 6
実施例 3 5 比較例 3 4	1 5. 6 8 1. 5 8
実施例 3 6 比較例 3 5	4. 6 2 0. 3 1
実施例 3 7 比較例 3 6	8. 6 9 0. 3 1
実施例 3 8 比較例 3 7	8. 2 5 1. 0 2
実施例 3 9 比較例 3 8	6. 9 3 0. 5 8
実施例 4 0 比較例 3 9	1 2. 5 2 2. 0 1
実施例 4 1 比較例 4 0	3. 3 2 0. 0 5
実施例 4 2 比較例 4 1	9. 1 2 0. 5 5

この試験結果から、本発明の塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収剤は、これを含有しないものに比べて経皮吸収が顕著に増大することがわかる。また、酸性薬物、特に酸性薬物として抗炎症剤を使用した場合には25質量%という高含有量であっても優れた経皮吸収がみられることがわかる（実施例36及び39参照）。

#### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明は特殊な経皮吸収促進剤等を配合することなく、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた経皮吸収剤、特に塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性を高めたマトリックス型経皮吸収剤を提供するものである。また、本発明は複数の塩をバランスよく調整することにより塩形態を有する酸性薬物の皮膚浸透性、経皮吸収性を著しく改善することができるという新規な経皮吸収促進組成物を提供するものである。

従って、本発明の経皮吸収剤は有用な医薬製剤を提供できるものである。

## 請 求 の 範 囲

1. 塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。
2. 塩基性物質の付加塩化合物が、塩形態を有する酸性薬物に対して0.5倍モルないし10倍モルの範囲で配合されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の経皮吸収製剤。
3. 塩基性物質の付加塩化合物が、アンモニウム化合物の塩類である請求の範囲第1項又は第2項に記載の経皮吸収製剤。
4. 経皮吸収製剤が、非水系製剤である請求の範囲第1項～第3項に記載の経皮吸収製剤。
5. 経皮吸収製剤が、マトリックス型貼付剤又は軟膏剤である請求の範囲第1項～第4項に記載の経皮吸収製剤。
6. 塩形態を有する酸性薬物が、抗炎症剤又は筋弛緩剤である請求の範囲第1項～第5項に記載の経皮吸収製剤。
7. 塩形態を有する酸性薬物が抗炎症剤で、かつ塩基性物質の付加塩化合物が、塩形態を有する抗炎症剤に対して0.5倍モルないし7倍モルの範囲で配合されることを特徴とする請求の範囲第6項に記載の経皮吸収製剤。
8. 粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有することを特徴とするマトリックス型経皮吸収製剤である請求の範囲第1項～第7項に記載の経皮吸収製剤。
9. 粘着基剤層がスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤の1種又は2種以上より構成される請求の範囲第8項に記載のマトリックス型の経皮吸収製剤。
10. 塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進用組成物。
11. 塩基性物質の付加塩化合物が、アンモニウム化合物の塩類である請求の範囲第10項に記載の経皮吸収促進用組成物。
12. 塩形態を有する酸性薬物が、抗炎症剤である請求の範囲第10項又は第1

1 項に記載の経皮吸収促進用組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04609

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN) , BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 61-12621, A (Lion Corporation), 21 January, 1986 (21.01.86), Claims; page 4, upper left column, line 20 to lower left column, line 2; lower right column, lines 2 to 7; page 6, upper left column, line 13 to lower right column line 8 (Family: none)	1-12
X	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.), 25 November, 1998 (25.11.98), Abstract, page 5, lines 13-17; page 6, lines 11-12 & WO, 97/28794, A1 & JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A & JP, 9-208542, A & US, 6054484, A	1-12
X A	EP, 788794, A1 (TSUMURA & CO.), 13 August, 1997 (13.08.97), Abstract, page 4, lines 22-23 & WO, 96/04902, A1 & US, 5795916, A	1-8, 10-12 9
A	JP, 10-1433, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 06 January, 1998 (06.01.98), Claims; Par. Nos. [0021], [0026] (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 03 October, 2000 (03.10.00)	Date of mailing of the international search report 10 October, 2000 (10.10.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04609

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-182450, A (SS Pharmaceut. Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), Claims; Par. No. [0006] (Family: none)	1-12
A	JP, 10-316560, A (TOKO YAKUHHIN KOGYO K.K.), 02 December, 1998 (02.12.98), Claims; Par. Nos. [0007], [0015] (Family: none)	1-12
A	JP, 10-114646, A (TOKO YAKUHHIN KOGYO K.K.), 06 May, 1998 (06.05.98), Claims; Par. Nos. [0004], [0010] (Family: none)	1-12
A	JP, 9-316007, A (Advanced Sukin Research Kenkyusho K.K.), 09 December, 1997 (09.12.97), abstract; Claims; Par. Nos. [0015] to [0016] (Family: none)	1-12

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04609

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 61-12621, A (ライオン株式会社) 21. 1月. 1986 (21. 01. 86) 特許請求の範囲、第4ページ左上欄第 20行-左下欄第2行、右下欄第2-7行、第6ページ左上欄第13行-右下 欄第8行 ファミリーなし	1-12
X	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.) 25. 11月. 1998 (25. 11. 98) Abstract, 第5ページ第13-17行、第6 ページ第11-12行 & WO, 97/28794, A1 & JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A & JP, 9-208542, A & US, 6054484, A	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 10. 00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 788794, A1 (TSUMURA & CO.) 13. 8月. 1997 (13. 08. 97) Abstract, 第4ページ第22-23行 &WO, 96/04902, A1&US, 5795916, A	1-8, 10-12 9
A	JP, 10-1433, A (積水化学工業株式会社) 06. 1月. 1998 (06. 01. 98) 【特許請求の範囲】、 【0021】、【0026】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 10-182450, A (エスエス製薬株式会社) 07. 7月. 1998 (07. 07. 98) 【特許請求の範囲】、 【0006】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 10-316560, A (東光薬品工業株式会社) 02. 12月. 1998 (02. 12. 98) 【特許請求の範囲】、 【0007】、【0015】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 10-114646, A (東光薬品工業株式会社) 06. 5月. 1998 (06. 05. 98) 【特許請求の範囲】、 【0004】、【0010】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 9-316007, A (株式会社アドバンストスキンリサ ーチ研究所) 09. 12月. 1997 (09. 12. 97) 【要約】、【特許請求の範囲】、【0015】-【0016】 ファミリーなし	1-12